



L'Inserm en orbite

En novembre 2016, l'astronaute Thomas Pesquet s'envolera pour la station spatiale internationale (ISS) avec, dans ses bagages, les expériences liées aux recherches de trois laboratoires Inserm. Avec des retombées substantielles attendues pour la médecine spatiale, mais surtout pour la médecine sur Terre.

© PATRICK DELAPIERRE/INSERM



À seulement 400 kilomètres au-dessus de nos têtes en orbite basse, les 400 tonnes de la station spatiale internationale (ISS) évoluent à une vitesse de 27 600 km/h. Au-delà de la prouesse technologique, c'est surtout un formidable terrain de jeu pour les scientifiques. Car l'équipage international de six astronautes n'est pas là pour garder la tête dans les étoiles. Certains pourraient se demander : mais que font-ils alors ? Eh bien, de la recherche, et notamment médicale. « *L'ISS est comme un laboratoire*

que l'on met à disposition de la science, à la fois pour accroître les connaissances mais aussi pour trouver des résultats utiles aux hommes sur Terre », confirme Thomas Pesquet, astronaute de l'Agence spatiale européenne (ESA). Mais pourquoi aller si haut ? Justement, parce que l'endroit possède une condition environnementale unique, introuvable sur notre chère planète bleue : l'absence de pesanteur, ou plutôt une pesanteur extrêmement réduite, on parle de micropesanteur ou microgravité. En orbite, toute matière flotte, avec certains effets sur le corps humain qui est adapté pour lutter contre la pesanteur. À leur retour sur le plancher des vaches, les astronautes souffrent tous de divers maux, semblables à un vieillissement accéléré qui touche les muscles, les os, les artères, le sommeil, et qui ne sont pas sans conséquence à long terme.

Le plus spectaculaire est certainement la perte de masse musculaire, avec une atrophie qui peut aller jusqu'à 20 % au niveau des muscles anti-gravitaires (membres inférieurs et dos). Toutefois, à bord de la station, il est possible de limiter cette fonte avec des exercices physiques quotidiens, et surtout, celle-ci est réversible entre 1 et 3 mois après le retour. Mais ce n'est pas le cas de la perte de la densité osseuse qui peut, elle, atteindre, pour certains os comme le tibia, jusqu'à 24 % au bout de 6 mois dans l'espace. « *Déjà dans les années 1970, une fuite de calcium, signe d'un problème osseux, avait été relevée dans les urines des astronautes des vols Gemini et Apollo* », raconte Laurence Vico (☛) du Laboratoire de biologie intégrative du tissu osseux de Saint-Étienne. Par la suite, les scanners à rayons X ont confirmé cette perte, mesurable dès le premier mois dans l'espace, et qui s'amplifie avec la durée du séjour. Une perte surtout visible au niveau des extrémités renflées où les os sont spongieux (os trabéculaire), à l'inverse de la zone centrale (os cortical) plus compacte. « *Et ce sont les os porteurs, ceux qui nous permettent habituellement de rester debout en luttant contre la pesanteur, qui sont touchés, ajoute la chercheuse. À la fois parce qu'ils ne sont plus en charge comme sur Terre, mais aussi parce qu'ils sont moins vascularisés. En effet, on observe une redistribution osseuse du bas vers le haut du corps, qui suit les masses liquidiennes, notamment le sang dont jusqu'à 1 litre se déplace vers la tête en microgravité.* »

Mais le plus grave est l'absence de récupération, même un an après que les astronautes soient rentrés sur Terre. « *L'os est-il touché de manière irréversible ? Et quelles contre-mesures mettre en place ?* », s'interroge Laurence Vico. Des questions auxquelles son équipe va tenter

possible de limiter cette fonte avec des exercices physiques quotidiens, et surtout, celle-ci est réversible entre 1 et 3 mois après le retour. Mais ce n'est pas le cas de la perte de la densité osseuse qui peut, elle, atteindre, pour certains os comme le tibia, jusqu'à 24 % au bout de 6 mois dans l'espace. « *Déjà dans les années 1970, une fuite de calcium, signe d'un problème osseux, avait été relevée dans les urines des astronautes des vols Gemini et Apollo* », raconte Laurence Vico (☛) du Laboratoire de biologie intégrative du tissu osseux de Saint-Étienne. Par la suite, les scanners à rayons X ont confirmé cette perte, mesurable dès le premier mois dans l'espace, et qui s'amplifie avec la durée du séjour. Une perte surtout visible au niveau des extrémités renflées où les os sont spongieux (os trabéculaire), à l'inverse de la zone centrale (os cortical) plus compacte. « *Et ce sont les os porteurs, ceux qui nous permettent habituellement de rester debout en luttant contre la pesanteur, qui sont touchés, ajoute la chercheuse. À la fois parce qu'ils ne sont plus en charge comme sur Terre, mais aussi parce qu'ils sont moins vascularisés. En effet, on observe une redistribution osseuse du bas vers le haut du corps, qui suit les masses liquidiennes, notamment le sang dont jusqu'à 1 litre se déplace vers la tête en microgravité.* »

Mais le plus grave est l'absence de récupération, même un an après que les astronautes soient rentrés sur Terre. « *L'os est-il touché de manière irréversible ? Et quelles contre-mesures mettre en place ?* », s'interroge Laurence Vico. Des questions auxquelles son équipe va tenter

☛ Laurence Vico, Alain Guignandon : unité 1059 Inserm - Université Jean-Monnet Saint-Étienne

☛ Pierre Boutouyrie : unité 970 Inserm - Université Paris-Descartes, Hôpital européen Georges-Pompidou

* Voir S&S n° 19, « Des souris au service de nos os », p. 10-13.



Thomas Pesquet s'entraîne pour sa mission au Centre européen des astronautes (EAC) de l'ESA à Cologne

de répondre à travers les travaux qui seront menés au cours de la mission spatiale de Thomas Pesquet fin 2016. « Notre objectif est de recueillir suffisamment de données pour faire des modélisations de la perte osseuse, poursuit la chercheuse, et d'en étudier les mécanismes. » Dont certains se rapprochent, par ailleurs, de ceux de l'ostéoporose [9]. D'où un intérêt double, à la fois pour la médecine spatiale et pour la médecine

clinique sur Terre. « Nous avons au mis point avec la société suisse Scanco, il y a quelques années, un scanner périphérique [9] haute résolution, nommé XtremeCT, qui permet de réaliser des "biopsies osseuses virtuelles". Aujourd'hui très utilisé en recherche clinique partout dans le monde, il est le seul à pouvoir mesurer, in vivo et de manière non invasive, à la fois la densité et la microarchitecture osseuse, avec une précision de 100 µm. Ici, il va nous permettre de suivre en 3D l'évolution de la perte osseuse de Thomas, avant et après sa mission. » Plusieurs séries de mesures seront ainsi effectuées au niveau de ses tibias et radius distaux (chevilles et poignets) : deux avant son départ, une immédiatement après son retour, puis à 1, 3, 6 et 18 mois. En parallèle, des prises de sang permettront de relever certains marqueurs [9] osseux : résidus de la dégradation des os, produits de l'activité enzymatique ou protéique de leur minéralisation. Ses données s'ajouteront à celles recueillies sur quatre autres astronautes, dont un est encore à bord de l'ISS, un autre vient de rentrer, deux autres s'envoleront prochainement. « À terme, nous voulons optimiser la mise en place de contre-mesures, comme l'utilisation de machines qui permettent de réaliser des exercices physiques en résistance (soulevé de

poids) et qui s'apparentent à des appareils de musculation, envisage Laurence Vico. Nous nous intéressons également à l'utilisation de l'hypergravité, actuellement testée avec des souris*, et créée avec des appareils en rotation. »

Des contre-mesures qui pourraient également aider à lutter contre l'ostéoporose.

Dans ses bagages, Thomas Pesquet emportera, par ailleurs, des cultures de cellules souches mésenchymateuses, qui donnent naissance aux tissus conjonctifs du squelette (os, cartilage, tissu adipeux). « Dans l'espace, en l'absence de contrainte mécanique due à la pesanteur, ces cellules multipotentes [9] privilégient la voie de différenciation vers l'adipocyte, qui stocke des lipides et constitue le tissu adipeux, au détriment de la voie vers l'ostéocyte, qui constitue le tissu osseux », explique Alain Guignandon [10], collaborateur de Laurence Vico. Un phénomène probablement en grande partie responsable de la diminution de la formation osseuse observée chez les astronautes. « Avec cette expérience automatisée qui se déroulera sur une ou deux semaines à bord de l'ISS, nous espérons comprendre pourquoi ces cellules multipotentes sont sensibles à ce changement de gravité, poursuit le chercheur. Mais surtout nous tenterons de comprendre comment il est possible de modifier la sensibilité des cellules aux stress mécaniques en testant différents cocktails biochimiques qui modulent leur architecture. »

Autres victimes de l'espace : nos artères. Au cours d'un séjour longue durée en micropesanteur, elles subissent en effet un vieillissement accéléré. « À tel point qu'un seul séjour de six mois à bord de l'ISS pourrait faire vieillir de 10 ans celles des astronautes », estime Pierre Boutouyrie [11], du laboratoire de physiopathologie, pharmacologie et imagerie des grosses artères, au Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC).

Scanner périphérique

Qui évalue la structure interne des extrémités renflées des os (os trabéculaire), où le peu de tissus mous environnants offre une meilleure sensibilité de mesure.

Marqueur

Substance qui, présente en excès ou en quantité insuffisante, révèle une pathologie particulière.

Ostéoporose

Maladie caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la structure interne du tissu osseux

Cellule souche multipotente

Cellule capable de se différencier en un nombre limité de types cellulaires

Réplique grandeur nature d'un module de l'ISS



© PATRICK DELAPIERRE/INSERM

THOMAS PESQUET

Un astronaute au service de la recherche

Fin 2016, il sera le 10^e français à franchir la stratosphère et le 4^e à séjourner à bord de l'ISS. Entre expérimentations et entretien de la station, l'astronaute de l'Agence spatiale européenne (ESA) aura des journées bien chargées au cours de son séjour de 6 mois dans l'espace. Alors, prêt pour le décollage ?

Science&Santé : En 2008, vous avez été choisi par l'ESA parmi 10 000 candidats pour faire partie d'une promotion de six nouveaux astronautes européens. Qu'aviez-vous de plus que les autres ?

Thomas Pesquet : Difficile à dire. Il y a eu un an d'épreuves, avec des tests de connaissances, de langues, physiques, médicaux, psychotechniques... Peu importe que vous soyez un chercheur de pointe ou un athlète de haut niveau, il faut avoir un niveau suffisamment élevé dans un spectre très large de disciplines. Ensuite, je crois que ce qui a fait la différence, c'est notre capacité à travailler en équipe et à savoir composer avec les autres. L'ESA

cherchait des personnes capables d'effectuer des missions spatiales de longue durée : aujourd'hui c'est six mois dans l'ISS, demain ce sera plusieurs années sur Mars. L'aspect psychologique est donc primordial. Il faut pouvoir vivre dans la promiscuité, dans un espace clos extrêmement réduit.

S&S : En février 2014, vous avez été désigné pour cette première mission. Comment vous êtes-vous préparé ?

T. P. : Tout de suite après avoir été sélectionné, nous avons, tous les six, commencé par acquérir les connaissances nécessaires à un séjour dans l'espace. Notamment, les informations techniques et les procédures

liées au lancement et au transport en fusée, à la vie dans la station spatiale, à son entretien et sa réparation, au vol de retour... Puis, lorsque j'ai été désigné, l'entraînement est devenu plus spécifique. J'ai commencé par un petit vernis théorique, afin de comprendre un minimum les tâches que j'aurais à accomplir. Ensuite, je vais rencontrer les chercheurs qui vont m'expliquer les expérimentations à mener, 67 au total, et me faire répéter les gestes qui seront traduits en procédures par les opérateurs de l'ESA.

S&S : Et une fois à bord, comment cela va se passer ?

T. P. : Notre emploi du temps est supervisé par le centre de contrôle sur Terre, avec qui



© PATRICK DELAPIERRE/INSERM

Hypotrophie

Diminution en volume ou en poids d'un organe ou d'un tissu

Dans l'espace, la pression artérielle se modifie : elle augmente dans les membres supérieurs du fait d'une irrigation sanguine accrue, tandis qu'elle diminue dans les membres inférieurs. À l'image des modifications osseuses, il semble qu'il y ait une restructuration vasculaire qui aboutit à une hypotrophie (📉) des artères, localisée en particulier dans le bas du corps. « Les facteurs biomécaniques telle que la pression artérielle jouent un rôle majeur dans les modifications de la paroi artérielle, explique le chercheur. Mais, d'autres facteurs entrent également en jeu, comme le stress engendré par le vol ou encore les facteurs environnementaux (rayonnement cosmique, manque d'oxygène, excès de CO₂). » Et, comme pour les os, ce phénomène n'est pas totalement réversible. « Avec une prise en charge adaptée, il semble que les artères puissent récupérer en partie, environ 50 %. Mais, plus la durée du séjour sera

longue, plus le potentiel de récupération sera faible. » L'équipe de Pierre Boutouyria va donc profiter de la mission de Thomas Pesquet pour évaluer ce vieillissement. « Pour la première fois, c'est l'astronaute qui va réaliser sur lui-même les mesures », précise le chercheur. Pour cela, il utilisera un doigtier électronique, mis au point avec l'école de l'innovation technologique ESIEE Paris, et équipé de micro-capteurs

“ Les artères ne peuvent récupérer qu'en partie, environ 50 % ”

de la rigidité artérielle. « Ce paramètre offre une très bonne estimation du vieillissement artériel. » Là encore, plusieurs séries de mesures seront réalisées, avant, pendant et après le séjour, mais aussi dupliquées sur des astronautes restés au sol afin de comparer les données. En attendant, les chercheurs du PARCC participeront à la campagne 2015 de *bed rest*, organisée par l'ESA et le Centre national d'études spatiales (Cnes) à la clinique spatiale de l'Institut de médecine et de physiologie

nous sommes en contact permanent. C'est notre interface opérationnelle, qui peut faire le lien avec les chercheurs en cas de question ou problème. Bien entendu, nous réaliserons nous-mêmes les manipulations et les prélèvements. Mais tout est mis en musique au sol, nous ne sommes que les derniers maillons de la chaîne, les bras de l'intelligence restée sur Terre.

S&S : Vous imaginiez un jour devenir « chercheur » dans l'espace ?

T. P. : J'avais plutôt l'image d'Épinal de l'astronaute, avec la combinaison, le casque, le vaisseau spatial. Je voulais juste voler dans l'espace. Mais on ne peut pas se limiter à ce rêve d'enfant. En réalité, on se sert de l'espace pour le mettre au service de la société. Il ne suffit pas d'y aller, il faut que ce soit utile, que ce soit pour faire progresser l'exploration spatiale et la recherche sur Terre.

S&S : Avez-vous tout même réalisé votre rêve d'enfant ?

T. P. : Pas encore puisque je ne suis pas encore parti. Mais, oui, c'est un rêve qui se réalise. C'est d'ailleurs un peu effrayant car qu'y aura-t-il après ? Il faudra un nouveau rêve à accomplir, de nouveaux challenges. Mais la vie en est remplie, qu'ils soient professionnels ou personnels. Je ne m'inquiète pas trop. ■

Propos recueillis par Yann Cornillier

Retrouvez l'interview de Thomas Pesquet au Salon du Bourget 2015 sur inserm.fr

spatiales (Medes) à Toulouse à la fin de l'année, où une poignée de volontaires seront alités, la tête en bas, à six degrés pendant trois mois. Objectif : suivre l'évolution des modifications artérielles, semblables à celles subies par les astronautes. « À terme, nous souhaitons mieux comprendre les mécanismes responsables du vieillissement artériel en général, souligne Pierre Boutouyrie, ainsi que ceux de certaines maladies associées : hypertension, diabète, maladie rénale chronique, syndrome d'apnées obstructives du sommeil. »

Enfin, l'équipe de Pierre Boutouyrie s'est associée à celle de Pierre Denise (☞) du laboratoire Mobilités : attention, orientation et chronobiologie à Caen, afin d'évaluer les changements qui touchent le sommeil et les rythmes biologiques, en particulier circadiens (🕒), des astronautes. « Nous savons que leur horloge interne est perturbée dans l'espace, en raison des conditions particulières, avec des conséquences sur un grand nombre de fonctions physiologiques : le cycle veille/sommeil, la pression artérielle, le

niveau de vigilance, l'humeur... », explique le chercheur. Là encore, Thomas Pesquet sera à la fois expérimentateur et sujet d'étude, en portant à son poignet un actimètre (🕒), mis au point avec la société Bodycap, spécialisée dans le développement de capteurs électroniques miniaturisés capables de suivre en continu les variables physiologiques d'un patient. « Ce dispositif, qui ressemble à une montre, va nous permettre d'enregistrer les mouvements de Thomas, l'alternance de son cycle de veille/sommeil, ainsi que sa température corporelle sur 24 heures, précise Pierre Denise. Cette dernière est un très bon reflet de l'activité de l'horloge interne, tout du moins sur Terre. Nous allons pourvoir vérifier que c'est également le cas dans l'espace. » Trois séries de mesures seront réalisées avant le départ de l'astronaute, puis trois autres à bord de l'ISS, et enfin une

“ L'horloge interne est perturbée, avec des conséquences sur diverses fonctions physiologiques »,

nous permet habituellement de capter la sensation de mouvement et de nous maintenir en équilibre. Or, en condition de micropesanteur, les repères n'existent plus. » Une altération que l'on retrouve également chez certaines personnes souffrant de troubles de l'oreille interne, chez les personnes âgées qui présentent des troubles du sommeil, ou encore chez certains pilotes de ligne et personnels navigants, où la répétition des décalages horaires peuvent entraîner des troubles neurologiques. D'où, encore une fois, des perspectives intéressantes pour la pratique clinique sur Terre. Des muscles atrophiés, des os moins denses, des artères vieillissantes, une horloge interne dérégulée... L'espace fait tout d'un coup un peu moins rêver. Mais les chercheurs sont à pied d'œuvre pour faire avancer la médecine spatiale et préparer l'être humain à la prochaine étape de la conquête spatiale : les vols habités longue durée, vers Mars notamment. Et, avec de réels bénéfices pour nous, les citoyens cloués au sol. ■

Yann Cornillier

À gauche, Victor Demaria-Pesce, directeur de recherche Inserm, conseiller scientifique à l'EAC, à droite, Guillaume Weerts, coordinateur de la mission de Thomas Pesquet (au centre)



© PATRICK DELAPIERRE/INSERM

🕒 Rythme circadien

Cycle biologique d'une durée d'environ 24 heures, tel que le rythme de veille-sommeil

🕒 Actimètre

Dispositif qui permet d'enregistrer et quantifier les mouvements corporels.

☞ Pierre Denise : unité 1075 Inserm - Université de Caen Normandie